NOVARTIS

1. اسم المنتج الدُّوائي

تايكرب 250 مجم أقراص مغلّفة.

2. التَّركيب النوعي والكمي
يحتوي كل قرص مُغلَّف على ديتوسيلات اللاباتينيب أحادي الهيدرات، بما يُعادل 250 مجم لاباتينيب.
للقائمة الكاملة للسواغات، انظر قسم 6.1.

3. الشَّكل الصيدلاني
أقراص مغلفة (أقراص).

أقراص مُغلَّفة ذات لون أصفر، بيضاوية الشَّكل، ثنائية التحدُّب محفور على أحد جانبيها "GS XJG".

4. الخواص السريرية
4.1 دواعي الاستعمال العلاجية
يُوصف عقار تايكرب لعلاج المرضى البالغين المصابين بسرطان الثَّدي ممن تفرط الأورام لديهم في تخليق مستقبل عامل نمو البشرة البشري - 2 "ErbB2".
- يستعمل بمصاحبة عقار كابيسيتابين: لعلاج المرضى المصابين بمرض متقدم أو نقيلي ممن تقدمت الحالة لديهم بعد تلقي علاج سابق، والذي يجب أن يكون قد تضمن الأنثراسيكلينات والتاكسانات، والعلاج باستعمال عقار تراستوزوماب في إطار علاج المرض النقيلي (انظر قسم: 5.1).
- يُستعمل بمصاحبة عقار تراستوزوماب لعلاج المرضى المصابين بمرض نقيلي سلبي لمستقبلات الهرمون والذي تقدم بعد استعمال علاج سابق (علاجات سابقة) بعقار تايكرب (انظر قسم: 5.1).
- يستعمل بمصاحبة مثبط إنزيم الأروماتيز للسيدات بعد سن انقطاع الطَّمث المصابات بمرض نقيلي إيجابي لمستقبلات الهرمون، ممن لا يتلقين حاليًا أي علاج كيميائي.

4.2 الجرعات وطريقة التَّناوُل
لا يجب بدء العلاج بعقار تايكرب إلَّا من قِبَل طبيب ذي خبرة في إعطاء المنتجات الدَّوائية المضادة للسرطان.
تُعرَّف الأورام التي تفرط في تخليق مستقبل عامل نمو البشرة البشري - 2 "ErbB2" بأنها إما +3 من حيث نتيجة اختبار كيمياء الهستولوجية المناعية، أو +2 من حيث نتيجة اختبار كيمياء الهستولوجية المناعية مع تضخيم جيني، أو ذات تضخيم جيني فقط. يجب تحديد حالة مستقبل عامل نمو البشرة البشري - 2 باستخدام طرق دقيقة ومثبتة.

الجرعات
الجرعة عند العلاج بعقار تايكرب بمصاحبة عقار كابيسيتابين
تبلغ الجرعة الموصى بها من عقار تايكرب 1250 مجم (أي خمسة أقراص) مرة واحدة يوميًا بشكل مستمر.
تبلغ الجرعة الموصى بها من عقار كابيسيتابين 2000 مجم/ متر مربع/ يوم تُؤخذ على جرعتين كل 12 ساعة في الأيام من 1-14 في دورة علاج تمتد لـ 21 يومًا (انظر قسم: 5.1). يجب تناول عقار كابيسيتابين مع الطعام أو خلال 30 دقيقة بعد الأكل. يُرجى الرجوع إلى المعلومات الوصفية الكاملة لعقار كابيسيتابين.
الجرعة عند العلاج بعقار تايكرب بمصاحبة عقار تراستوزوماب
تبلغ الجرعة الموصى بها من عقار تايكرب 1000 مجم (أي أربعة أقراص) مرة واحدة يوميًا بشكل مستمر.
تبلغ الجرعة الموصى بها من عقار تراستوزوماب 4 مجم/ كجم تعطى على هيئة جرعة تحميل في الوريد، متبوعة بـ 2 مجم/ كجم تُعطى في الوريد أسبوعيًا (انظر قسم: 5.1). يُرجى الرجوع إلى المعلومات الوصفية الكاملة لعقار تراستوزوماب.
الجرعة عند العلاج بعقار تايكرب بمصاحبة مثبط إنزيم الأروماتيز
تبلغ الجرعة الموصى بها من عقار تايكرب 1500 مجم (أي ستة أقراص) مرة واحدة يوميًا بشكل مستمر.
يُرجى الرّجوع إلى المعلومات الوصفية الكاملة لمثبط إنزيم الأروماتيز الذي يتم تناوُله بالتَّزامن؛ لمعرفة التَّفاصيل الخاصة بالجرعة.

تأجيل الجرعة وخفضها
الأحداث القلبية
يجب إيقاف العلاج بعقار تايكرب نهائيًّا لدى المرضى الذين يعانون من أعراض مقترنة بانخفاض الكسر القذفي للبطين الأيسر من الدَّرجة الثَّالثة أو أعلى حسب معايير الاصطلاحات الشَّائعة للأحداث العكسية وفقًا للمعهد الوطني للأورام، أو في حالة انخفاض الكسر القذفي للبطين الأيسر دون الحد الأدنى للقيم الطبيعية في المعاهد (انظر قسم: 4.4). يمكن استئناف العلاج بعقار تايكرب بجرعة مخفضة (750 مجم/ يوم عند إعطائه بمصاحبة عقار تراستوزوماب، أو 1000 مجم/ يوم عند إعطائه بمصاحبة عقار كابيسيتابين أو 1250 مجم/ يوم عند إعطائه بمصاحبة مثبط إنزيم الأروماتيز) بعد أسبوعين بحد أدنى أو إذا عاد الكسر القذفي للبطين الأيسر إلى مستواه الطبيعي ولم يكن المريض يعاني من أعراض.
مرض الرئة الخلالي/ التهاب الرئة
يجب إيقاف العلاج بعقار تايكرب نهائيًّا في المرضى ممن يعانون من أعراض رئوية من الدرجة الثَّالثة أو أعلى حسب معايير الاصطلاحات الشائعة للأحداث العكسية وفقًا للمعهد الوطني للأورام (انظر قسم: 4.4).
الإسْهال
يجب إيقاف تناول جرعة عقار تايكرب مؤقتًا في المرضى الذين يعانون من إسهال من الدرجة الثَّالثة حسب معايير الاصطلاحات الشَّائعة للأحداث العكسية وفقًا للمعهد الوطني للأورام، أو الدرجة الأولى أو الثَّانية مصحوب بمضاعفات (تشنجات متوسطة إلى شديدة بالبطن، غثيان، أو قيء أعلى من الدرجة الثانية وَ يعادلها حسب معايير الاصطلاحات الشَّائعة للأحداث العكسية وفقًا للمعهد الوطني للأورام، انخفاض حالة الأداء، حمّى، تعفن الدَّم، قلة خلايا العدلات، نزيف واضح أو جفاف) (انظر القسمين: 4.4 و4.8). يمكن استئناف العلاج مرة أخرى بعقار تايكرب بجرعة أقل (يتم خفضها من 1000 مجم/ يوم إلى 750 مجم/ يوم، أو من 750 مجم/ يوم إلى 1000 مجم/ يوم، أو من 1000 مجم/ يوم إلى 1250 مجم/ يوم) بعد زوال الإسْهال وعودته إلى الدرجة الأولى أو أقل.
يجب إيقاف تناول جرعة عقار تايكرب نهائيًّا في المرضى المصابين بإسهال من الدرجة الرَّابعة حسب معايير الاصطلاحات الشَّائعة للأحداث العكسية وفقًا للمعهد الوطني للأورام.
السميات الأخرى
قد يُؤخذ في الاعتبار إيقاف العلاج بعقار تايكرب نهائيًّا أو إيقافه مؤقتًا عندما يصاب المريض بتسمم من الدَّرجة الثَّانية أو أعلى حسب معايير الاصطلاحات الشَّائعة للأحداث العكسية وفقًا للمعهد الوطني للأورام. يمكن استئناف العلاج عندما تتحسن السُّمية إلى الدرجة الأولى أو أقل، بجرعة تبلغ 1000 مجم/ يوم عند الإعطاء بمصاحبة عقار تراستوزوماب، أو 1250 مجم/ يوم عند الإعطاء بمصاحبة عقار كابيسيتابين أو 1500 مجم/ يوم عند الإعطاء بمصاحبة مثبط إنزيم الأروماتيز. في حالة تكرار السمية، يجب استئناف العلاج بعقار تايكرب بجرعة أقل (750 مجم/ يوم عند إعطائه بمصاحبة عقار تراستوزوماب، أو 1000 مجم/ يوم عند إعطائه بمصاحبة عقار كابيسيتابين أو 1250 مجم/ يوم عند إعطائه بمصاحبة مثبط إنزيم الأروماتيز).
قصور وظائف الكُلى
لا يلزم تعديل الجرعة في المرضى المصابين بقصور كلوي خفيف إلى معتدل. يُوصى بتوخي الحذر في المرضى المصابين بقصور كلوي شديد حيث إنَّه لا توجد خبرة بشأن استخدام عقار تايكرب في هذه الشَّريحة من المرضى (انظر قسم: 5.2).
قصور وظائف الكبد
يجب إيقاف العلاج بعقار تايكرب نهائيًّا إذا كانت التغيُّرات في وظائف الكبد شديدة مع تجنب علاج المرضى مرة أخرى (انظر قسم: 4.4).
يجب توخي الحذر عند إعطاء عقار تايكرب لمرضى يعانون من قصور متوسط إلى شديد في وظائف الكبد وذلك بسبب التَّعرض الزَّائد للمنتج الدَّوائي. لا تتوفر بيانات كافية بشأن المرضى المصابين بقصور في وظائف الكبد؛ لإعطاء توصية بشأن تعديل الجرعة (انظر قسم: 5.2).
المرضى من كبار السن
هناك بيانات محدودة بشأن استخدام عقار تايكرب/ عقار كابيسيتابين وعقار تايكرب/ عقار تراستوزوماب في المرضى بعمر 65 عامًا فأكبر.
في الدراسة السريرية من المرحلة الثَّالثة على عقار تايكرب بمصاحبة عقار ليتروزول، كانت نسبة المرضى بعمر 65 سنة فأكبر 44٪ من إجمالي عدد المرضى المصابين بسرطان ثدي نقيلي إيجابي لمستقبلات الهرمون (عدد المرضى في الشريحة التي هناك نية لعلاجها = 642). لم تُلاحظ اختلافات عامَّة في أمان وفعَّالية العلاج بعقار تايكرب بمصاحبة عقار ليتروزول بين هؤلاء المرضى والمرضى الأصغر من 65 عامًا.
شريحة المرضى من الأطفال
لم تثبت بعد من أمان وفعَّالية عقار تايكرب في الأطفال الذين تقل أعمارهم عن 18 عامًا. لا توجد بيانات متاحة.
طريقة التَّناوُل
ينبغي عدم تقسيم الجرعة اليومية من عقار تايكرب. يجب تناوُل عقار تايكرب إمَّا قبل تناوُل الطعام بساعة واحدة على الأقل أو بعده بساعة واحدة على الأقل. لتقليل التَّأثير بين المرضى كل على حدة ذي الحد، يجب أن يكون الوقت بين تناوُل عقار تايكرب وتناوُل الطعام ثابتًا، كأن يتم على سبيل المثال تناوُل العقار قبل الوجبة بساعة واحدة دائمًا (لمعلومات بشأن الامتصاص، انظر القسمين: 4.5 و5.2).
يجب عدم تعويض الجرعات التي تم إغفالها مع ضرورة استئناف الجرعة اليومية التَّالية المقررة (انظر قسم: 4.9).
يُرجى الرّجوع إلى المعلومات الوصفية الكاملة للمنتج الدَّوائي الذي يتم تناوُله بشكل متزامن؛ لمعرفة التَّفاصيل ذات الصِّلة الخاصَّة بالجرعة بما في ذلك أي خفض للجرعة وموانع الاستعمال ومعلومات الأمان.

4.3 موانع الاستعمال
فرط الحساسية تجاه المادة الفعَّالة أو تجاه أيٍّ من السواغات (المواد غير الفعَّالة) المدرجة بالقسم 6.1.

4.4 تحذيرات واحتياطات خاصَّة للاستخدام
أظهرت البيانات أنَّ العلاج بعقار تايكرب بمصاحبة العلاج الكيميائي أقل فعَّالية من العلاج بعقار تراستوزوماب بمصاحبة العلاج الكيميائي.

السمية القلبية
كان العلاج بلاباتينيب مصحوبًا ببلاغات عن حدوث حالات انخفاض في الكسر القذفي للبطين الأيسر (انظر قسم: 4.8). لم يخضع لاباتينيب للتَّقييم في المرضى المصابين بفشل القلب المصحوب بأعراض. يجب توخي الحذر عند إعطاء عقار تايكرب لمرضى يعانون من حالات مرضية قد تضعف عمل البطين الأيسر (بما في ذلك الإعطاء بمصاحبة منتجات دوائية يحتمل أن تكون سامة للقلب). يجب إجراء تقييم لوظائف القلب، بما في ذلك تحديد الكسر القذفي للبطين الأيسر، لجميع المرضى قبل بدء العلاج بعقار تايكرب؛ للتَّأكد من أنَّ الكسر القذفي للبطين الأيسر لدى المريض عند البدء ضمن حدود القيم الطبيعية للمؤسسات. يجب الاستمرار في تقييم الكسر القذفي للبطين الأيسر أثناء العلاج بعقار تايكرب؛ للتَّأكد من عدم انخفاض الكسر القذفي للبطين الأيسر إلى مستوى غير مقبول (انظر قسم: 4.2). في بعض الحالات، ربما يكون انخفاض الكسر القذفي للبطين الأيسر شديدًا ويسبب فشلًا (هبوطًا) قلبيًّا. تم الإبلاغ عن حدوث وفاة، ولم يكن سبب حدوث الوفاة مؤكَّدًا. في دراسات برنامج التَّطوير السريري الخاصَّة بلاباتينيب، تم رصد أحداث قلبية من بينها انخفاضات في الكسر القذفي للبطين الأيسر لدى ما يقرب من 1٪ من المرضى. لُوحظ حدوث انخفاضات في الكسر القذفي للبطين الأيسر مصحوبة بأعراض لدى ما يقرب من 0.3٪ من المرضى الذين تلقوا لاباتينيب. مع ذلك، عندما تم إعطاء لاباتينيب بمصاحبة عقار تراستوزوماب في إطار علاج المرض النقيلي، كان معدل حدوث الأحداث القلبية متضمنًا حالات انخفاض الكسر القذفي للبطين الأيسر أعلى (7٪) مقابل مجموعة العلاج بلاباتينيب بمفرده (2٪) في التجربة المحورية. كانت الأحداث القلبية التي لُوحظت في هذه الدراسة متشابهة من حيث طبيعتها ودرجة شدتها لتلك الأحداث التي لُوحظت من قبل عند العلاج بلاباتينيب.
اتضح أنَّ هناك زيادة معتمدة على التركيز في فترة "QTc" في دراسة تداولية مخصصة مضبطة بعقار موه على مشاركين مصابين بأورام صلبة متقدمة.
يجب توخي الحذر عند إعطاء عقار تايكرب لمرضى يعانون من حالات قد تُؤدي إلى إطالة فترة "QTc" (بما في ذلك تَقْص البوتاسيوم بالدَّم، أو نقص الماغنسيوم بالدَّم، أو متلازمة إطالة فترة "QT" الخلقية)، أو الإعطاء بمصاحبة منتج دوائي آخر معروف أنَّه يسبب إطالة فترة "QT"، أو حالات تقتضي زيادة التَّعرض للاباتينيب، مثل الإعطاء المتزامن لمثبطات إنزيمات السيتوكروم في "CYP3A4" القوية. يجب تصحيح نقص البوتاسيوم بالدَّم أو نقص الماغنسيوم بالدَّم قبل العلاج بالعقار. يجب إجراء رسم القلب الكهربائي مع قياس فترة "QT" قبل بدء العلاج بعقار تايكرب وبعد العلاج بأسبوع إلى أسبوعين. إذا وجدت دواعي استعمال سريرية، على سبيل المثال: بعد بدء تلقي علاج متزامن قد يُؤثر على فترة "QT" أو ربما يتداخل مع لاباتينيب، يجب أيضًا النَّظر في إجراء قياس رسم القلب الكهربائي.

مرض الرئة الخلالي والتهاب الرئة
كان العلاج بلاباتينيب مصحوبًا ببلاغات عن حدوث حالات سمية رئوية تشمل: مرض الرئة الخلالي والتهاب الرئة (انظر قسم: 4.8). يجب مراقبة المرضى تحسبًا لظهور أعراض للسُّمية الرئوية (ضيق التَّنفس، سُعال، حمى) مع ضرورة إيقاف العلاج نهائيًّا للمرضى الذين يعانون من أعراض من الدرجة الثَّالثة أو أعلى حسب معايير الاصطلاحات الشَّائعة للأحداث العكسية وفقًا للمعهد الوطني للأورام. قد تكون السُّمية الرئوية شديدة وقد تُؤدي إلى فشل الجهاز التَّنفسي. تم الإبلاغ عن حدوث حالات وفاة، ولم يكن سبب حدوث الوفاة مؤكَّدًا.

السمية الكبدية
حدث تسمم للكبد مع استخدام عقار تايكرب وقد يُؤدي في حالات نادرة إلى الوفاة. قد يحدث تسمم الكبد بعد بدء العلاج بأيام إلى عدة أشهر. يجب إخبار المرضى عند بدء العلاج باحتمالية حدوث تسمم الكبد. يجب مراقبة وظائف الكبد (الناقلات الأمينية والبيليروبين والفوسْفاتيز القلَوي) قبل بدء العلاج، ثم كل شهر بعد ذلك، أو بحسب الدَّواعي السريرية. يجب إيقاف العلاج بعقار تايكرب نهائيًّا إذا كانت التَّغيرات في وظائف الكبد شديدة وتستوجب تجنب علاج المرضى مرة أخرى. يُعد المرضى الحاملون لأليلات مُستضد الكريات البيضاء البشرية HLA DQA1*02:01 وHLA DRB1*07:01 معرضين لخطر متزايد للإصابة بتسمم الكبد النَّاجم عن العلاج بعقار تايكرب. في تجربة سريرية كبيرة وعشوائية التَّوزيع على استخدام عقار تايكرب كعلاج أحادي (العدد = 1194)، كان معدّل الكبرى التراكمي لإصابة الكبد الشديدة (ناقلة الأمين الألانينية > 5 مرات الحد الأقصى للقيم الطبيعية، الدرجة الثَّالثة حسب معايير الاصطلاحات الشَّائعة للأحداث العكسية وفقًا للمعهد الوطني للأورام) في مئة واحدة من العلاج 2.8٪ (أجمالًا كان معدّل التكرار التراكمي في حاملي الأليلات DQA1*02:01 وDRB1*07:01 10.3٪. تُعد خطورة خمسة أضعاف لدى الحاملين 0.5٪. تُعد خطورة خمسة أضعاف لدى الحاملين لأليلات مُستضد الكريات البيضاء البشرية (HLA) شائعة (بنسبة تتراوح بين 15 و25٪) لدى القوقازيين والآسيويين والأفريقيين وسكان أمريكا اللاتينية ولكنها أقل (1٪) لدى اليابانيين.
يلزم توخي الحذر عند وصف عقار تايكرب لمرضى يعانون من قصور متوسط أو شديد بوظائف الكبد (انظر القسمين: 4.2 و5.2).
يلزم توخي الحذر عند وصف عقار تايكرب لمرضى يعانون من قصور شديد بوظائف الكلى (انظر القسمين: 4.2 و5.2).

الإسْهال
تم الإبلاغ عن حدوث إسهال، يشمل الإسهال الشَّديد، عند العلاج بعقار تايكرب (انظر قسم: 4.8). يمكن أن يكون الإسهال مهددًا للحياة إذا كان مصحوبًا بجفاف، وقصور بطانة الكُلى، وقلة خلايا العدلات و/ أو اختلال توازن الإلكتروليتات مع العلم أنه تم الإبلاغ عن حالات أدت إلى الوفاة. يحدث الإسْهال عامةً مبكرًا أثناء العلاج بعقار تايكرب، في حين أنَّ ما يقرب من نصف هؤلاء المرضى الذين يعانون من الإسهال يصابون به لأول مرة خلال 6 أيام. يستمر ذلك عادةً لمدة 4 إلى 5 أيام. عادةً ما يكون العلاج بعقار تايكرب منخفض الدرجة، في حين أنَّ الإسْهال الشَّديد من الدرجتين الثَّالثة والرَّابعة حسب معايير الاصطلاحات الشَّائعة للأحداث العكسية وفقًا للمعهد الوطني للأورام يحدث لدى <10٪ و<1٪ من المرضى، على التَّوالي. عند بدء العلاج، يجب تحديد نمط حركة الأمعاء بالنسبة للمرضى وأي أعراض أخرى (مثل: الحمّى، والألَم التَّشنجي، والغثيان، والقيء، والدوخة والعطش)، حتى يكون من الممكن التَّعرف على التغيرات أثناء العلاج، وللمساعدة على تحديد المرضى المعرضين لمخاطر أكبر للإصابة بالإسهال. يجب توجيه المرضى بالإبلاغ فورًا عن أي تغيرات في أنماط حركة الأمعاء. في حالات الإسْهال التي يحتمل أن تكون شديدة يجب أن يوضع في الاعتبار قياس عدد خلايا العدلات ودرجة حرارة الجسم. يُعَد التَّدبير العلاجي الاستباقي للإسهال من خلال تناوُل منتجات دوائية مضادة للإسهال من الأمور المهمة. ربما تتطلب حالات الإسهال الشَّديد إعطاء سوائل وإلكتروليتات عن طريق الفم أو الوريد، واستخدام مضادات حيوية مثل الفلوروكينولونات (خاصةً إذا كان الإسهال مستمرًّا لأكثر من 24 ساعة، وكانت هناك حمى، أو قلة في خلايا العدلات من الدرجة الثَّالثة أو الرَّابعة) وإيقاف العلاج بعقار تايكرب نهائيًّا أو إيقافه مؤقتًا (انظر قسم: 4.2 – "تأجيل الجرعة وخفضها" – "الإسهال").

التفاعلات الجلدية الخطيرة
تم الإبلاغ عن حدوث تفاعلات جلدية خطيرة مع العلاج بعقار تايكرب. في حالة الاشتباه بحدوث احمرار متعدد الأشكال أو تفاعلات مهددة للحياة مثل متلازمة ستيفنز جونسون أو انحلال البشرة النخري التَّسَمُّمِيّ (مثل: الطفح الجلدي المُرَقِّي المصحوب غالبًا ببثور أو إصابات مخاطية)، يجب إيقاف العلاج نهائيًّا بعقار تايكرب.

العلاج المتزامن بمثبطات أو محفزات إنزيم "CYP3A4"
يجب تجنُّب العلاج المُتزامن بمحفزات إنزيم "CYP3A4" بسبب مخاطر انخفاض التعرُّض للاباتينيب (انظر قسم: 4.5).
يجب تجنُّب العلاج المُتزامن بمثبطات إنزيم "CYP3A4" القوية؛ بسبب مخاطر زيادة التعرُّض للاباتينيب (انظر قسم: 4.5).
يجب تجنب تناول عصير الجريب فروت أثناء العلاج بعقار تايكرب (انظر قسم: 4.5).
يجب تجنب الإعطاء المتزامن لعقار تايكرب مع منتجات دوائية فموية ذات نطاقات علاجية ضيقة والتي تكون من ركائز إنزيم "CYP3A4" و/ أو إنزيم "CYP2C8" (انظر قسم: 4.5).
يجب تجنب العلاج المتزامن بمواد تزيد من درجة الحموضة المعدية؛ لأنَّ قابلية ذوبان لاباتينيب وامتصاصه قد تقل (انظر قسم: 4.5).

4.5 التَّداخلات مع منتجات دوائية أخرى وأشكال أخرى من التَّداخل
تأثيرات المنتجات الدَّوائية الأخرى على لاباتينيب
يتم استقلاب لاباتينيب في الغالب بواسطة إنزيم "CYP3A" (انظر قسم: 5.2).
في المتطوعين الأصحاء ممن كانوا يتلقون كيتوكونازول، وهو أحد مثبطات إنزيم "CYP3A4" القوية، بجرعة قدرها 200 مجم مرتين يوميًّا لمدة 7 أيام، زاد التَّعرض الجهازي للاباتينيب (100 مجم يوميًّا) بما يقرب من 3.6 أضعاف، وزاد العمر النصفي بنحو 1.7 ضعف. يجب تجنب الإعطاء المتزامن لعقار تايكرب مع المثبطات القوية لإنزيم "CYP3A4" (مثل: ريتونافير، ساكوينافير، تيلبرُومِيسِن، كيتوكونازول، أتراكونازول، فوريكونازول، بوساكونازول، نيفازودون). يجب استكمال الإعطاء المتزامن لعقار تايكرب مع المثبطات المتوسطة لإنزيم "CYP3A4" بحذر مع ضرورة مراقبة الآثار الجانبية السريرية بعناية.
في المتطوعين الأصحاء الذين كانوا يتلقون كُزَبامازِبين، وهو أحد محفزات إنزيم "CYP3A4"، بجرعة قدرها 100 مجم مرتين يوميًّا لمدة 3 أيام و200 مجم مرتين يوميًّا لمدة 17 يومًا، انخفض التَّعرض الجهازي للاباتينيب بنحو 72٪. يجب تجنب الإعطاء المتزامن لعقار تايكرب مع المحفزات المعروفة لإنزيم "CYP3A4" (مثل: ريفامبيسِن، أو ريفابوتِين، أو فينيتوين، أو هايبريكوم برفوراتام [نبتة سانت جونز]).
يُعد لاباتينيب ركيزة للبروتينات الناقلة: البروتين السكري في وبروتين المقاومة الخاص بسرطان الثدي. قد تُؤدي المثبطات (كيتوكونازول، أتراكونازول، كينيدين، فيراباميل، سيكلوسبورين، إريثروميسين) والمحفزات (ريفامبيسِن، نبتة سانت جونز) لهذه البروتينات إلى تغير تعرض و/ أو توزيع لاباتينيب (انظر قسم: 5.2).
تعتمد قابلية ذوبان لاباتينيب على درجة الحموضة. يجب تجنب العلاج المتزامن بمواد تزيد من درجة الحموضة المعدية؛ لأنَّ قابلية ذوبان لاباتينيب وامتصاصه قد يقل.لقد أدى العلاج السَّابق بأحد مثبطات مضخات البروتون (إيزوميبرازول) إلى خفض التَّعرض للاباتينيب بمتوسط يبلغ 27٪ (النطاق: 6٪ إلى 49٪). يقل هذا التَّأثير مع التَّقدم في العمر من 40 إلى 60 سنة تقريبًا.

تأثيرات لاباتينيب على المنتجات الدَّوائية الأخرى
يثبط لاباتينيب إنزيم "CYP3A4" داخل المُخْتَبَر عند التركيزات ذات الدلالة السريرية. أدَّى الإعطاء المتزامن لعقار تايكرب مع عقار ميدازولام الفموي إلى زيادة بنحو 45٪ في المساحة أسفل المنحنى لعقار ميدازولام. لم تكن هناك زيادة ذات دلالة سريرية في المساحة أسفل المنحنى عندما تم إعطاء جرعات عقار ميدازولام في الوريد. يجب تجنب الإعطاء المتزامن لعقار تايكرب مع منتجات دوائية فموية ذات نطاقات علاجية ضيقة والتي تكون من ركائز إنزيم "CYP3A4" (مثل: سيسابريد، وبيموزيد وكينيدين) (انظر القسمين: 4.4 و5.2).
يثبط لاباتينيب إنزيم "CYP2C8" داخل المُخْتَبَر عند التركيزات ذات الدلالة السريرية. يجب تجنب إعطاء عقار تايكرب بمصاحبة منتجات دوائية ذات نطاقات علاجية ضيقة وتُعد من ركائز إنزيم "CYP2C8" (مثل: ريباجلينيد) (انظر قسمي: 4.4 و5.2).
أدى الإعطاء المتزامن للاباتينيب مع باكليتاكسيل الذي يتم إعطاؤه في الوريد إلى زيادة التَّعرض لعقار باكليتاكسيل بنسبة 23٪؛ نظرًا لتثبيط لاباتينيب لإنزيم "CYP2C8" و/ أو البروتين السكري بي. لُوحظت زيادة في معدل حدوث وشدة الإسهال وقلة خلايا العدلات عند الجمع بين هذه العقاقير في الدراسات السريرية. يُنصح بتوخي الحذر في حال إعطاء لاباتينيب بمصاحبة باكليتاكسيل.
لم يكن لإعطاء لاباتينيب بمصاحبة دوسيتاكسيل الذي يتم إعطاؤه في الوريد تأثير ملحوظ على المساحة أسفل المنحنى أو تركيز الذروة لأي من المادتين الفعَّالتين. مع ذلك، زاد معدل حدوث قلة خلايا العدلات النَّاجمة عن العلاج بدوسيتاكسيل.
أدَّى الإعطاء المتزامن لعقار تايكرب مع عقار إرينوتيكان (عندما تم إعطاؤه في إطار نظام "FOLFIRI") إلى زيادة بنحو 40٪ في المساحة أسفل المنحنى للمادة "SN-38"، وهي المستقلب الفعَّال لعقار إرينوتيكان. تُعد الآلية الدَّقيقة لهذا التَّداخل غير معروفة، ولكن يفترض أن تكون بسبب تثبيط لاباتينيب لواحد أو أكثر من البروتينات الناقلة. يجب مراقبة الآثار الجانبية بعناية في حالة إعطاء عقار تايكرب بمصاحبة عقار إرينوتيكان، كما يجب أن يُؤخذ في الاعتبار خفض جرعة عقار إرينوتيكان.
يثبط لاباتينيب البروتين النَّاقل البروتين السكري في داخل المُخْتَبَر عند التركيزات ذات الدلالة السريرية. أدَّى الإعطاء المتزامن للاباتينيب مع عقار ديجوكسين الفموي إلى زيادة بنسبة 80٪ تقريبًا في المساحة أسفل المنحنى لعقار ديجوكسين. يجب توخي الحذر عند تناوُل جرعات لاباتينيب بمصاحبة منتجات دوائية ذات نطاقات علاجية ضيقة وتُعد ركائز للبروتين السكري بي، كما يجب أن يُؤخذ في الاعتبار خفض جرعة ركيزة البروتين السكري بي.

يثبط لاباتينيب البروتينات النَّاقلة التَّالية: بروتين المقاومة الخاص بسرطان الثَّدي وعديد الببتيد الناقل للأنيونات العضوية "1B1" داخل المُخْتَبَر. لم يتم تقييم الدلالة السريرية لهذا التَّأثير. لا يُمكن استبعاد أن يكون للاباتينيب تأثير على الحركيات الدَّوائية لركائز بروتين المقاومة الخاص بسرطان الثدي (مثل: توبوتيكان) وعديد الببتيد الناقل للأنيونات العضوية "1B1" (مثل: روزيوفاستاتين) (انظر قسم: 5.2).
لم يُؤد إعطاء عقار تايكرب بمصاحبة عقار كابيسيتابين أو عقار ليتروزول أو عقار تراستوزوماب إلى حدوث تغيير ملحوظ في الحَرَكيات الدَّوائيَّة لهذه المنتجات الدَّوائية (أو مستقلبات عقار كابيسيتابين) أو لاباتينيب.

التَّداخلات الدَّوائية مع الأغذية والمشروبات
تزداد الإتاحة الحيوية للاباتينيب لنحو 4 مرات مع تناوُل الطعام، وذلك بحسب -على سبيل المثال- محتوى الطَّعام من الدهون. إضافة إلى ذلك، وفقًا لنوع الطعام، فإنَّ الإتاحة الحيوية تكون أعلى مرتين إلى 3 مرات تقريبًا عند تناوُل لاباتينيب بعد الطعام بساعة واحدة مقارنة بتناوُل العقار قبل أول وجبة في اليوم بساعة واحدة (انظر قسمي: 4.2 و5.2).
قد يتسبب تناوُل عصير الجريب فروت في تثبيط إنزيم "CYP3A4" في جدران الأمعاء وزيادة الإتاحة الحيوية للاباتينيب؛ لذا يجب عدم تناوُل عصير الجريب فروت أثناء العلاج بعقار تايكرب.

4.6 الخصوبة، والحمل والرضاعة الطبيعية
السيدات ممن لديهن القدرة على الحمل
يجب توجيه السيدات ممن لديهن القدرة على الحمل إلى استخدام وسيلة منع حمل مناسبة، وتجنب الحمل أثناء تلقي العلاج بعقار تايكرب ولمدة 5 أيام على الأقل بعد تلقي الجرعة الأخيرة.

الحمل
لا توجد بيانات كافية عن استخدام عقار تايكرب بواسطة السيدات من الحوامل. أظهرت الدراسات التي أُجريت على الحيوانات حدوث سمية تناسلية (انظر قسم: 5.3). المخاطر المحتملة في البشر غير معروفة.
يجب عدم استخدام عقار تايكرب أثناء فترة الحمل ما لم تكن هناك ضرورة واضحة لذلك.

الرضاعة الطبيعية
لم يتم التَّحقق من أمان استخدام عقار تايكرب أثناء الرَّضاعة الطبيعية. من غير المعروف ما إذا كان يتم إفراز لاباتينيب في لبن الأم أم لا. في الجرذان، لُوحظ حدوث تأخر في النمو في الجراء الذين تعرضوا للاباتينيب عن طريق لبن الأم. يجب على السيدات اللواتي يتلقين العلاج بعقار تايكرب التَّوقف عن ممارسة الرضاعة الطبيعية ولمدة 5 أيام على الأقل بعد تلقي الجرعة الاخيرة.

الخصوبة
لا توجد بيانات كافية عن استخدام عقار تايكرب من قبل السيدات ممن لديهن القدرة على الحمل.

4.7 التأثيرات في القدرة على القيادة واستخدام الآلات
من غير المتوقع أن تُؤثر الخواص الدَّوائية للاباتينيب تأثيرًا ضارًّا على مثل هذه الأنشطة. يجب الأخذ في الاعتبار الحالة السريرية للمريض وملف الآثار الجانبيَّة للاباتينيب عند النَّظر في قدرة المريض على القيام بالمهام التي تتطلب الحكم على الأمور والمهارات الحركية والمعرفية.

4.8 الآثار الجانبية
موجز ملف الأمان
تم تقييم أمان لاباتينيب كعلاج أحادي أو بمصاحبة علاجات كيميائية أخرى لعلاج أنواع مختلفة من مرض السرطان لدى أكثر من 20000 مريض، كان من بينهم 198 مريضًا تلقوا لاباتينيب بمصاحبة عقار كابيسيتابين، و149 مريضًا تلقوا لاباتينيب بمصاحبة عقار تراستوزوماب و654 مريضًا تلقوا لاباتينيب بمصاحبة عقار ليتروزول (انظر قسم: 5.1).
كانت الآثار الجانبية الأكثر شيوعًا (>25٪) أثناء العلاج بلاباتينيب متعلقة بالجهاز الهضمي (مثل: الإسهال، والغثيان، والقيء) والطفح الجلدي. كما كان ضعف الحس الاحمراري الرَّاحي الأخمصي من الآثار الشَّائعة (>25٪) عندما تم إعطاء لاباتينيب بمصاحبة عقار كابيسيتابين. كان معدل حدوث ضعف الحس الاحمراري الرَّاحي الأخمصي متماثلًا في المجموعات التي تلقت العلاج بلاباتينيب بالإضافة إلى عقار كابيسيتابين وتلك التي تلقت العلاج بعقار كابيسيتابين بمفرده. كان الإسْهال هو الأثر الجانبي الأكثر شيوعًا الذي تسبب في إيقاف العلاج نهائيًّا عند إعطاء لاباتينيب بمصاحبة عقار كابيسيتابين، أو بمصاحبة عقار ليتروزول.
لم يتم الإبلاغ عن آثار جانبية إضافية مقترنة بالعلاج بلاباتينيب بمصاحبة عقار تراستوزوماب. كانت هناك زيادة في معدل حدوث السُّمية القلبية، ولكن هذه الأحداث كانت متشابهة من حيث طبيعتها ودرجة شدتها لتلك التي تم الإبلاغ عنها من البرنامج السريري للاباتينيب (انظر قسم: 4.4 – "السُّمية القلبية").
تعتمد هذه البيانات على التَّعرض لهذا العلاج لدى 149 مريضًا في التجربة المحورية.
تم استخدام الاصطلاحات التَّالية لتصنيف معدل التكرار: شائعة جدًّا (≤1/10)، شائعة (≤1/100 إلى <1/10)، غير شائعة (≤1/1000 إلى <1/100)، نادرة (≤1/10000 إلى <1/1000) ونادرة جدًّا (<1/10000)، و غير معروفة (لا يمكن تقديرها من واقع البيانات المتاحة).
وبداخل كل مجموعة من معدلات التَّكرار، يتم ترتيب الآثار الجانبية تبعًا للأخطر فالأقل خطورة.

قائمة مُجدوَلة للآثار الجانبية
تم الإبلاغ عن الآثار الجانبية التَّالية واتضح أنه توجد علاقة سببية بينها وبين العلاج بلاباتينيب بمفرده أو العلاج بلاباتينيب بمصاحبة عقار كابيسيتابين أو عقار تراستوزوماب أو عقار ليتروزول.

اضطرابات الجهاز المناعي	
نادرة	تفاعلات فرط الحساسية بما في ذلك التَّأق (انظر قسم: 4.3).
اضطرابات الاستقلاب والتَّغذية	
شائعة جدًّا	فقدان الشهية
الاضطرابات النفسية	
شائعة جدًّا	أَرَق*
اضطرابات الجهاز العصبي	
شائعة جدًّا	صداع[†]
شائعة	صداع*
اضطرابات القلب	
شائعة	انخفاض الكسر القذفي للبطين الأيسر (انظر قسم: 4.2 - "خفض الجرعة" – "الأحداث القلبية" وقسم: 4.4).
غير معروفة	اضطرابات النظم القلبي البطيني/ التفاف النقاط (إحدى العلامات برسم القلب)، إطالة فترة "QT" برسم القلب**
اضطرابات الأوعية الدَّموية	
شائعة جدًّا	هبَّات ساخنة[†]
اضطرابات الجهاز التَّنفسي، والصدر والمنصفي	
شائعة جدًّا	ر